Omaggio dell' Aut.

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena

Prof. EUGENIO CENTANNI
DIRETTORE

Sul rapporto fra la forma anafilattica e la profilattica della reazione immunitaria, con speciale riguardo all' antipiresi causale biologica.

Estratto dal Vol. III. Serie V.
degli Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena
Seduta 29 Luglio, Anno 1911.

SIENA
TIP. EDITRICE S. BERNARDINO

1911

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena

Prof. EUGENIO CENTANNI

DIRETTORE

Sul rapporto fra la forma anafilattica e la profilattica della reazione immunitaria, con speciale riguardo all' antipiresi causale biologica.

Estratto dal Vol. III. Serie V.
degli Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena
Seduta 29 Luglio, Anno 1911.

SIENA
TIP. EDITRICE S. BERNARDINO
—
1911

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena

Sul rapporto fra la forma anafilattica e la profilattica della reazione immunitaria, con speciale riguardo all'antipiresi causale biologica.

Prof. EUGENIO CENTANNI

La reazione anafilattica occupa, fra le altre di natura antigene, un posto molto singolare, perchè non solo porta un colpo decisivo allo scopo di difesa, che sembrava inseparabile attributo delle reazioni immunitarie, ma trapassa anzi, sotto questo punto di vista, nel dominio di una vera aberrazione, nel senso che l'organismo, per rispondere a un prodotto relativamente innocuo, ne fabbrica un altro velenosissimo, dimostrando in tal modo di lavorare direttamente alla propria distruzione.

Col progredire nello studio di questa reazione si scoprono, tuttavia, diverse particolarità che dimostrano una certa tendenza nell'organismo a tener circoscritta questa direttiva esiziale del suo potere di reazione.

Sappiamo, innanzitutto, che da veri anafilattogeni funzionano gli antigeni di una categoria abbastanza limitata, i materiali albuminosi, e non di ogni parte dei tessuti, nè, a quanto pare, diversi altri principii biologici, come tossine e fermenti, nè i prodotti della disintegrazione azotata.

Inoltre, il processo più atto per suscitare nella sua pienezza lo shock — immissione in massa di materiale eterogeneo in circolo — entra troppo fra le condizioni artificiali; mentre ciò che ai materiali eterogenei, dopo superate le barriere esterne, è più comune nell'organismo, il riassorbimento interstiziale, non solo ha poco effetto, ma porta facilmente allo stato difensivo di antianafilassi.

Più significante è il fatto che l'organismo, intensificando la sua reazione, tende a perfezionarla verso una forma inno-

cua. Per merito speciale di FRIEDBERGER è risultato, per primo nel preparare l'anafilotossina in vitro, che, quanto più l'anticorpo aggiunto nella mescolanza è in eccesso di dose o possiede carattere di alta potenza, altrettanto meno attiva è l'anafilotossina che si sviluppa.

Il principio è confermato dalle esperienze pure in vitro di SYMANOWSKY e SCHÜTZE, sia per diverse dosi dello stesso anticorpo aggiunto, come paragonando l'efficacia degli anticorpi provocati di fronte a quelli contenuti nel siero naturale. FRIEDBERGER e NATHAN estendono il principio alla reazione fatta sviluppare nell'organismo, però ancora in forma passiva, cioè per aggiunta della miscela di anticorpo e antigene nel cavo peritoneale della cavia.

Il FRIEDBERGER trae la interpretazione di questi fatti dalla sua teoria sulla genesi dello shock anafilattico, la quale è basata, come si sa, sulla rapida inondazione del sangue di prodotti della disintegrazione intermediaria azotata, sviluppatisi dalla proteina antigene sotto la spinta del sistema immunitario e più specialmente del complemento che funziona da fermento proteolitico.

Svolgendosi quella disintegrazione, una volta avviata, in forma progressiva, si passa a un certo stadio a prodotti più disgregati con perdita della caratteristica tossicità; e l'anafilotossina di fatti lasciata a sè in breve finisce per diventare inattiva. Coll'impiego di sieri potenti tale evoluzione segue proporzionatamente più rapida; e quando la reazione avviene nelle stesse condizioni entro l'organismo, si deve ritenere che i prodotti tossici facciano così fuggevole comparsa, da non aver tempo d'influenzare gli elementi sensibili.

Con questo processo anzi l'A. vuole interpretare la guarigione spontanea della febbre infettiva: facendosi, col progredire della malattia, la produzione di anticorpo sempre più intensa, si arriva al punto in cui esso è capace di una subitanea distruzione di ogni proteina batterica che possa ulteriormente penetrare in circolo.

Questa concezione del FRIEDBERGER è fondata principalmente su ricerche in vitro, mentre non si sa ancora bene fin dove sia applicabile nel caso che l'anafilotossina si formi, per immunità attiva, in seno all'organismo. Inoltre, lo studio finora svolto, fra i fenomeni anafilattici ha considerato

più lo shock classico, che la speciale manifestazione riguardante la termogenesi. Ora, i fatti relativi alla termogenesi debbono essere presi nella più attenta considerazione, perchè nel concetto esposto è implicato il grande quesito dell'antipiresi causale biologica, di ben altro significato della comune farmacologica.

La prima risoluzione di tale forma di antipiresi appartiene alle mie ricerche (1893). Dopo avere in uno studio precedente isolato come prodotto abiuretico la pirotossina batterica e dimostratane l'identità nelle diverse specie batteriche, la deduzione e insieme la conferma di tal principio era che, se si riusciva ad avere un prodotto neutralizzante per la febbre una infezione, esso doveva valere per le altre.

Dopo diversi tentativi venne in esame un siero preparato col Prof. BRUSCHETTINI trattando il montone con cultura molto tossica del bac. dell'influenza, il quale mostrava pronta azione antipiretica sulla infezione corrispondente.

Si stabilì allora con questo siero una serie estesa di ricerche su febbri promosse, sia chimicamente con pirotossina tratta dal bact. coli, vibr. del colera e del METSCHNIKOFF, bac. della tubercolosi e aërogenes meningitis; sia infettando conigli e cavie con culture di v. aricida, colera, piocianeo, aërogenes, pneumococco, carbonchio.

In tutti i casi si vide con la maggiore regolarità che tal siero, impiegato per trattamento preventivo, anche di 4 giorni, impediva la comparsa della febbre, e per trattamento curativo la portava in breve, dopo $^1/_2$ — 1 ora, a livello normale, dove restava a permanenza. L'effetto era diretto solo contro il fenomeno ipertermia; l'infezione, sebbene in forma mitigata, seguiva il suo corso.

Da questo si concluse *essere possibile la preparazione immunitaria di un antipiretico causale,* il quale inoltre usciva dalle consuete leggi della specificità, valendo per le febbri batteriche della più diversa origine.

In altri e numerosi tentativi fatti in questa direzione, solo raramente ho avuto dei risultati così decisivi. Bisogna perciò ritenere che la forma di reazione efficace contro il veleno pirogene si manifesti sotto condizioni speciali, non facili a realizzare nel corso del comune esperimento.

Con gli studi del FRIEDBERGER, che hanno portato un

alito nuovo nella patogenesi della febbre, la questione di una forma immunitaria di antipiresi risorge nella sua pienezza, e viene anche fornito l'orientamento per raggiungerla, e cioè d'impiegare siero anafilattico del più alto potere.

Preparazione delle cavie ipervaccinate

Mi sono rivolto a preparare questo siero anafilattico che raggiungesse la massima attività.

È interessante conoscere quale modificazione subisce il potere anafilattico nelle cavie, quando vengano sottoposte periodicamente a iniezioni crescenti di antigene, come si usa nella tecnica sierologica per raggiungere l'alto valore dei preparati per l'uso pratico.

In questo processo l'organismo rimane sottoposto a due forme di influenze ripetute; l'una, l'antigene che stimola la produzione crescente di anticorpo; l'altra l'anafilotossina, che pure si sviluppa in dose graduale.

Quanto alla possibilità di raggiungere una immunizzazione verso questa anafilotossina per trattamento ripetuto, esistono due probabilità di risultato: al Friedberger e ad H. Pfeiffer non è riuscita, mentre Moreschi e Tadini hanno potuto preparare in questo modo l'antitossina della febbre tifica.

Non è difficile stabilire un trattamento intensivo con antigeni anafilattici anche in animali così sensibili come le cavie, purchè nel ripetere le iniezioni si escluda assolutamente la via endovenosa, e si usi un certo frazionamento nelle dosi più elevate.

Come antigene ho impiegato il siero inattivato di bue. Il trattamento è cominciato con dosi di cm.^{3} 2,0-3,0 per Kgr. dell'animale (in media cm.^{3} 1,00 per cavia di 400 gr.), usando la via del peritoneo. L'iniezione era ripetuta a distanza di 3 settimane, salendo, dopo 4-5 iniezioni, alla dose di cm.^{3} 15-20 per Kgr., divisa in giorni successivi fra la via peritoneale e la sottocutanea. In totale si raggiungevano 5 o 6 vaccinazioni. Designamo questi animali come *ipervaccinati.*

Accanto a questa serie se ne preparava un'altra, dove le cavie erano trattate una sola volta con cm.^{3} 8-10 per Kgr. dello stesso siero, pure per via peritoneale; esse venivano poi

impiegate, alla distanza più favorevole di 2-3 settimane, per la reiniezione tipica. Distingueremo questi animali come di *prima sensibilizzazione.*

Ho seguìto per gli effetti nelle diverse prove due forme di fenomeni anafilattici, suddivise in ordine decrescente di gravità e corrispondenti, secondo FRIEDBERGER e MITA a dosi sempre minori di anafilotossina sviluppata.

1.° Shock tipico completo con morte rapida.

2.° Shock tipico incompleto (dispnea, stordimento, orripilazione), con esito in guarigione e raro di morte a distanza.

3.° Abbassamento della temperatura, seguìto o no da elevazione.

4.° Elevazione della temperatura, quale manifestazione della minima dose sensibile di anafilotossina.

Nel passare dal 3.° al 4.° grado vi ha un punto neutro di equilibrio, « limite superiore di costanza » del FRIEDBERGER, che si differenzia dall' inattività assoluta per insufficienza del veleno, « limite inferiore di costanza », dal fatto che abbassando la dose, viene in evidenza l' ipertermia, e viceversa per l' ipotermia.

Immunità attiva

Nel corso delle successive introduzioni di siero di bue è apparsa nelle cavie la tendenza a risentire sempre meno delle manifestazioni dello shock, e questa constatazione è stata studiata nelle varie maniere di introdurre l' antigene.

a) COMPORTAMENTO DEGLI ANIMALI DURANTE LA VACCINAZIONE

Quanto allo sviluppo di shock tipico nel ripetere le iniezioni di rinforzo, di 16 cavie messe in trattamento, nessuna l' ha presentato in forma completa. Per altro, alla seconda iniezione (reiniezione classica) due cavie, N. 1 e 13 di protocollo, sono morte di forma lenta nella nottata. In seguito, anche alzando considerevolmente le dosi, nessuna cavia è più morta, nè ha presentato fenomeni allarmanti. Indizio dunque di una progredente assuefazione.

Quanto agli effetti sulla temperatura, nelle prime iniezioni si notava la comparsa di alcuni abbassamenti continuati, tanto che al mattino successivo la temperatura non aveva raggiunto il grado normale. Più tardi questi abbassamenti si facevano più rari e fugaci. Tuttavia, trattandosi di iniezioni succedentesi con dosi crescenti e con diversi sieri di bue, per stabilire un paragone era necessaria una prova in condizioni più uniformi.

b) Reiniezione di prova endoperitoneale

Ad un certo periodo di vaccinazione, ho trattato tutti gli animali con una dose costante di siero di bue, cm.^{3} 7,5 per Kgr., introdotta nel peritoneo. Quanto alla distanza dall'ultima vaccinazione, ho scelto il 16° e il 28 giorno; nella prima epoca si può immaginare non solo cessata la fase negativa successiva all' introduzione di antigene, ma anche vicina al suo massimo la potenza della reazione; nella seconda la reazione si deve credere entrata nel periodo di decrescenza. Si dovrebbe quindi, col semplice cambiare di epoca, realizzare gli effetti di sieri di maggiore e di minore energia.

Aggiungerò, per l' esatto apprezzamento delle oscillazioni della temperatura, che con una tecnica appropriata, cioè riscaldando il liquido a 38° e facendo l' iniezione rapidamente senza fissare la cavia, si può persuadersi che, per liquidi affatto inattivi, la temperatura non subisce modificazioni apprezzabili.

Il siero di bue era inattivato e quindi privato della massima parte della sua tossicità. Tuttavia ho potuto confermare che, nonostante ciò, alla prima iniezione di animali sani segue un lieve (0,°5) e temporaneo abbassamento della temperatura, il quale venendo riportato pure a reazione anafilattica con anticorpi normali (Friedberger), serba pel nostro caso parimente valore dimostrativo.

Prove al 16° giorno di vaccinazione.

N. d' esperim.	N. di vaccin.	Temperatura nelle 3-5 ore successive
8	II	39,0: — **38,4** — 38,6 — 38,7 — 38,8.
5	III	38,9: — 39,1 — **39,6** — 39,2.
6	III	39,7: — 39,4 — **39,8** — 39,0.
16	III	39,1: — 38,5 — **38,4** — 38,8 — 38,8.
3	IV	38,9: — 39,0 — 39,2 — **39,8**.
12	V	39,2; — 38,8 — **38,7** — 38,8 — 38,9.
2	V	39,1: — 38,5 — **38,6** — 38,8 — 39,4.

Prove al 28° giorno di vaccinazione.

N. d' esperim.	N. di vaccin.	Temperatura nelle 3-5 ore successive
14	II	39,1: — 38,4 — **37,9** — 38,4 — 38,6.
15	II	39,1: — 38,5 — 38,5 — 38,3 — **38,2**.
9	III	39,3: — **38,4** — 38,6 — 38,7 — 38,8.
7	IV	39,1: — 38,2 — **38,0** — 38,1 — 38,5.
10	IV	39,2: — 38,5 — 38,4 — **38,3** — 38,6.
4	V	39,1: — 38,6 — **38,3** — 38,5 — 38,3.
11	V	39,2: — **38,4** — 38,6 — 38,7 — 39,0.

Da questo quadro appare come nelle reiniezion riesca ad eliminare completamente le oscillazioni della temperatura, qualunque sia il numero delle vaccinazioni praticate.

Nella reiniezione al 28° giorno un abbassamento, piuttosto fugace e limitato (0,°9-1,°2) della temperatura, è stato costante, e sembra un poco più accentuato nella minor durata del trattamento.

Nella reiniezione al 16° giorno, le oscillazioni, sebbene pure costanti, accennano ad essere meno pronunziate e talora hanno assunto il carattere di ipertermia. La maggior resisten-

za può essere la conferma della maggior concentrazione dell' anticorpo presente; ma per una conclusione definitiva occorre avere un esatto tracciato di questo decorso e tener conto delle considerevoli oscillazioni individuali.

Sostanziale, per queste reiniezioni estracircolatorie di antigene durante il trattamento, è la conclusione che l' organismo, a misura che vengono ripetute, *tende ad eliminarne gli effetti deleterei;* ma, anche dopo continuato trattamento, non lo fa in modo così completo come conosciamo per antigeni d' altra natura.

c) Reiniezione di prova in circolo.

È la prova più decisiva a cui si possa sottoporre la resistenza dell' animale. Ho scelto il periodo più opportuno della sensibilità, attorno al 20° giorno; e a ciascuna cavia ipervaccinata ho iniettato, per le vene o più spesso pel cuore, la dose di 0,25-0,5 per Kgr. di siero di bue.

Ad eguale iniezione sono state sottoposte per controllo cavie di 1ª sensibilizzazione; in queste prove e in altre per differenti ricerche, non ho veduto con tal dose di antigene mai sopravvivere alcuna cavia. Dalla letteratura, del resto, sappiamo pel siero di bue che nella reiniezione è ancora mortale alla dose di cm.³ 0,02-0,01 (Doerr e Russ).

N. di esperim.	N. delle vaccinazioni	Giorno dal-l' ult. vacc.	Siero bue per Kg.	Effetti
16	IV	19°	0,25	Nulla.
7	V	25°	0,50	Nulla. — Temp. 39,0: — 39,0 — 39,3.
10	V	26°	0,50	Orripilaz. -- Temp. 38,6: — **37,8** — **39‘7**.
2	VI	22°	0,40	Nulla. — Temp. 38,3: — **37,8** — 38,8 — 38,8.
11	VI	22°	0,45	Morte rapida.

È chiaro che a reiniezioni fulminanti per soggetti di 1ª sensibilizzazione, gli animali ipervaccinati si mostrano nella gran maggioranza resistenti non solo allo shock mortale, ma

anche contro gli effetti minori della intossicazione, quello sulla temperatura, tanto da raggiungere in alcuni casi la perfetta indifferenza.

Non pare influiscano decisamente nè il numero delle vaccinazioni, nè la distanza dall' ultimo trattamento ; forse più le diversità individuali.

Possiamo dunque, dopo queste prove decisive, tanto meglio concludere che anche nella reazione anafilattica la tendenza dell' organismo è verso la forma di neutralizzazione difensiva, e che verisimilmente l' anafilassi non è che una tappa d' imperfetto conato verso la profilassi.

Immunità passiva.

La prova delle proprietà del siero negli animali che apparivano dotati di così alta resistenza, doveva essere assolutamente praticata, perchè le ragioni della resistenza possono risiedere in altri poteri che non sieno nel siero, e nelle presenti condizioni si può anche pensare che il ripetuto trattamento abbia stabilito uno stato continuativo di antianafilassi.

Le 13 cavie ipervaccinate, residue dei precedenti esperimenti, venivano, a gruppi di due o tre per controbilanciare le oscillazioni individuali, dissanguate con incisione al collo, e il siero, al grado di maggiore freschezza, impiegato pei due ordini di prove, in vivo e in vitro.

a) Prove in vivo.

Il siero è iniettato a cavie normali e a cavie di 1ª sensibilizzazione. Nelle normali si stabilisce il grado con cui è trasportata l' anafilassi passiva; sulle cavie di 1ª sensibilizzazione, se il siero iniettato esalta o attenua gli effetti della reiniezione.

Ogni cavia riceve nel cavo peritoneale cm.³ 10 per Kgr. di siero di cavia ipervaccinata. Si prova anche il siero tratto da cavie di 1ª sensibilizzazione per stabilire il valore della durata del trattamento. La reiniezione è fatta con dosi di cm.³ 0,5 per Kgr. di siero di bue, variando la distanza da alcune ore a 24.

	Trattamento della Cavia	Origine del siero	Siero bue dopo ore	Effetti e temperatura nelle 3-4 ore successive
1	1ª sensibil.	ipervaccin.	5	Morte rapida.
2	»	»	24	Accesso atten. — Temp. 38,9: — **38,0** 38,4 — 39,3.
3	»	»	»	Nulla — Temp. 38,8: — 38,4 — 39,1 **39,5**.
4	Normale	»	»	Nulla — Temp. 39,0: — **38,5** — 38,9 39,1.
5	Normale	»	»	Nulla — Temp. 39,0: — 38,9 — 39,3 **40,2**.
6	1ª sensibil.	1ª sensibil.	»	Morte rapida.
7	Normale	»	»	Nulla — Temp. 39,0: — 38,5 — **39,5** 39,6.
8	Normale	ipervaccin.	—	Temp. 39,0: — 39,7 — **40,0** — 39,7.

Risulta dalle prove 2 e 3 il fatto ben notevole che il siero di cavia ipervaccinata, in luogo di trasportare la sensibilizzazione propria dell' anafilassi passiva, protegge l'animale di 1ª sensibilizzazione da una reiniezione sicuramente mortale. La protezione ha però bisogno di qualche tempo prima di esplicarsi (non bastano 5 ore, prova 1), come del resto sappiamo per l' anafilassi passiva (1 o 2 giorni). Al contrario il siero di animale di 1ª sensibilizzazione (prova 6) non arriva a dispiegare quest' azione protettiva.

Nelle prove 2 e 3 si può quindi pensare che l' anticorpo del siero iniettato, aggiunto a quello posseduto dall' animale, abbia costituito tale eccesso di potere da scomporre rapidamente la proteina antigene in prodotti innocenti, non però in grado così completo che qualche risentimento della temperatura non giunga a manifestarsi: dopo lieve abbassamento un principio di ipertermia.

Le prove 4 e 5 dicono che il siero di animale ipervaccinato non trasporta anafilassi passiva in grado che vada oltre una oscillazione di temperatura; il che però non si presta a

concludere aver esso raggiunto l'eccesso di azione protettiva, risultando pari effetto anche nel siero di 1ª sensibilizzazione (prova 7).

La prova 8 dice che anche il siero anafilattico di cavia trasportato da solo in cavia sana, sviluppa modificazioni di temperatura. Ciò pure in armonia alla forma detta dal FRIEDBERGER « anafilassi primaria da siero », spiegata col rimanere a lungo nell' animale trattato una parte di antigene in circolo, la quale, mentre può coesistere indifferente accanto all'anticorpo nell'organismo trattato, diventa capace di entrarvi in combinazione non appena il siero vien trasportato in un organismo nuovo.

Il fatto osservato nelle cavie 2 e 3 deve suggerire un avvertimento nell' interpretare il risultato negativo nei saggi di anafilassi passiva che si fanno anche in clinica, che cioè la mancanza di effetto di un siero trasportato non indica senz' altro mancanza di prodotto attivo, ma può esser anzi che questo esista in tal grado di potere da funzionare in senso opposto come protettivo.

b) PROVE DI COMBINAZIONE IN VITRO

Il siero di cavie trattate è stato mescolato freschissimo con $^1/_{10}$ di siero di bue e tenuto a contatto per tempo variabile. La mescolanza veniva iniettata in circolo alla dose di cm.^{3} 5 per Kgr., in modo che contenesse la dose di siero di bue riconosciuta di sufficiente attività nella reiniezione, cm.^{3} 0,5.

Le modificazioni svolte sono state esplorate per due vie: 1º a seconda della fugacità con cui si formava e scompariva l' anafilotossina, sapendosi più rapido il processo in presenza di siero più attivo; 2º a seconda della rapidità con cui era decomposto il siero di bue della mescolanza, per modo che esso non funzionasse più da antigene attivo nella reiniezione di cavie di 1ª sensibilizzazione.

	Trattamento cavia iniett.	Origine siero	Durata contatto	Effetti e Temp. entro le 3-4 ore consec.
1	1ª sensibil.	1ª sensibil.	1 ora	Nulla — Temp. 38,4 : — 39,0 39,6 — **39,5**.
2	Normale	»	»	Nulla — Temp. 38,6 : — 38,6 39,3 — **39,5**.
3	1ª sensibil.	ipervaccin.	15 min.	Morte rapida.
4	»	»	1 ora	» »
5	»	»	1 ora	» »
6	»	»	24 ore	Nulla — Temp. 39,0 : — 38,9 39,2 — 38,9.
7	Normale	»	1 ora	Nulla — Temp. 38,8 : — 38,4 38,9 — 38,9.
8	»	»	»	Nulla — Temp. 38,9 : — 38,8 39,2 — **39,6**.

Queste prove dicono che per contatto di un'ora il siero di cavie ipervaccinate non vale a inattivare l'antigene fino a farne scomparire la dose minima letale, mentre vi riesce con un contatto di 24 ore. Siccome si sa che l'anafilotossina, come comincia a formarsi presto, del pari in breve, anche dopo tre ore (Turrò e Gonzales), può esser distrutta, non risulta che il siero d'ipervaccinato dispieghi grande potere decomponente. Parrebbe, all'opposto, più attivo il siero di 1ª vaccinazione, che nella prova 1 raggiunge l'efficacia distruttiva anche entro un'ora.

Non sembra che la maggiore mortalità nei trattati con siero d'ipervaccinato sia riportabile ad abbondante sviluppo di anafilotossina, perchè nelle prove 7 e 8 su animali sani questa produzione non si rivela.

Queste prove che si sono fatte in vitro, non permettono conclusioni di speciale significato, e paiono anzi in alcune parti contraddittorie. Occorre ripeterle in numero e varietà più estese di dose; ciò che in questa prima serie non ha permesso la limitata quantità disponibile di siero immune da lungo trattamento.

Sulla sensibilità verso la pirotossina batterica

Era indicato studiare negli animali ipervaccinati il modo di comportarsi anche verso la pirotossina batterica, per stabilire nella resistenza antipiretica il paragone fra la forma anafilattica e quella ottenuta col processo CENTANNI-BRUSCHETTINI, tanto più che esistono alcune proprietà che ravvicinano l'anafilotossina alla pirotossina, quali specialmente la natura di prodotto della disintegrazione proteica avanzata e il carattere di genericità.

La pirotossina è preparata da culture di prodigioso secondo il metodo CENTANNI-KILIANI: da patina di culture bollite e precipitate con acetato di piombo e poi con alcool. Iniezione nella cavità peritoneale.

N.° d' esperim.	Trattam. preced.	Temperatura nelle 3 ore successive
2	IPERVACCIN.	38,6 : — 39,2. — 39,7. — **39,8.**
7	IPERVACCIN.	39,2 : — 39,5. — 40,0. — **40,1.**
10	ANTIANAFIL.	38,7 : — 39,5. — 39,7. — **40,1.**
—	CONTROLLO	38,5 : — 39,6. — **39,9.** — 39,9.

La pirotossina batterica resta egualmente attiva negli animali ipervaccinati e resistenti all'anafilotossina. Gli animali 7 e 10 erano di provata resistenza per precedente iniezione di siero di bue in circolo. I N.ri 2 e 7 sono trattati a distanza dall' ultima iniezione; il N.° 10 nel giorno successivo, ancora sotto l'influenza dello stato di antianafilassia.

Questo risultato potrebbe deporre per una differenza sostanziale fra pirotossina anafilattica e batterica; ma è più facile trovarne la spiegazione nell'ordine di idee sopra esposte, e cioè che gli animali ipervaccinati sono resistenti all' anafilotossina, non perchè sieno capaci di esercitare una speciale azione distruttiva sul veleno, ma perchè la combinazione immunitaria tende a renderne istantanea la comparsa. Se però

prepariamo questo veleno fuori di ogni influenza immunitaria e lo introduciamo in copia sufficiente, esso deve dispiegare intero sull' organismo il suo effetto.

Questo ci aiuta a stabilire un paragone fra l' antipiresi causale biologica tipo CENTANNI e quella tipo FRIEDBERGER. In questa, a quanto finora è dato di affermare, il principio protettivo non rivolge direttamente la sua azione sul veleno, ma solo dà l' impulso iniziale alla decomposizione della molecola proteica. E poichè opera su questa molecola in modo specifico, secondo le leggi delle combinazioni immunitarie, ne segue che, sebbene il FRIEDBERGER ammetta col CENTANNI che la pirotossina anafilattica sia comune alle più diverse origini, diventa necessario un anticorpo per ciascuna sorgente della febbre, e quindi il potere di tale antipiresi ha limiti nettamente circoscritti.

Nell' antipiresi tipo CENTANNI, il suo esplicarsi per le pirotossine batteriche della più diversa origine, fa ritenere che dal principio terapeutico sia preso di mira non la molecola specifica originaria, ma direttamente il veleno febbrile, quando si è formato come prodotto di scomposizione che ha raggiunto la semplificazione generica. Agenti che attaccano la molecola proteica solo ad un determinato gradino della disintegrazione, sono noti nella scienza, ed il miglior esempio è rappresentato dall' erepsina, inattiva sulle proteine native e disintegrante specifico a livello dei peptoni. E poichè sappiamo che appunto intorno a questo livello vengono localizzate, tanto la pirotossina anafilattica come la batterica, l' analogia con tal fermento intermediario diventa singolarmente più stretta.

CONCLUSIONE

Trattando a lungo le cavie con siero eterogeneo, l' organismo tende a mitigare i fenomeni dello shock, tanto che, di fronte a una reiniezione mortale per gli animali di prima sensibilizzazione, la maggior parte non solo si sottrae alla morte, ma arriva anche a sopportare tale iniezione con perfetta indifferenza.

Il siero di queste cavie ipervaccinate, trasportato in cavie sensibilizzate, vale a proteggerle dalla reiniezione mortale ;

trasporta cioè una difesa in luogo della sensibilizzazione propria della comune anafilassi passiva.

Del pari gli effetti sulla temperatura divengono gradatamente meno sensibili; ma solo in pochissimi casi, anche dopo lungo trattamento, si riesce a vederli aboliti del tutto.

La resistenza contro la febbre anafilattica non si estende verso quella promossa con pirotossina batterica.

Non pare quindi che il meccanismo di antipiresi secondo il tipo FREIDBERGER possa assumere valore generale, come sembra meglio convenirsi all' antipiresi secondo il tipo CENTANNI.

BIBLIOGRAFIA

R. Doerr — Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Anaphylaxie. - Zeitschr. f. Immunitätfor. Referate, Bd. 2, S. 53, 1910.

Friedberger e Mita. — Die anaphylaktische Fieberreaction. Zeitschr. f. Immunitätfor. Bd. 10, S. 216, 1911.

Friedberger — Anaphylaxie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für Infection und Immunität. Deut. med. Wochenschr. N.° 11, marzo 1911,

Simanowsky e Schützk; Friedberger e Nathan. Citati ibid.

Centanni — Untersuchungen über das Infectionsfieber. I Centanni. Das Fiebergift der Bacterien. II Centanni e Bruschettini. Das Antitoxin des Bacterienfiebers. Deut med. Wochenschr. N.i 7, 8, 12, 1894 · Riforma Medica N.i 256 e 257, 1893.

Moreschi e Tadini — I. Azione pirogena dell' anafilotossina tifica. II. Immunizzazione attiva contro l'anafilotossina tifica. Soc. Med. di Pavia, giugno; Soc. ital. di Chim. Biologica e di Med. int., Torino, ottobre 1911. Policlinico, novembre 1911.

Turrò e Gonzales — Beitrag zum Studium der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätfr. Bd. 90, S. 556, 1911.